

Ускова О.В., Соболев К.О., Странгуль А.И., Гендлин Г.Е., Сторожяков Г.И., Анисимова А.В., Анисимов К.В.

## Предикторы острых мозговых сосудистых событий у больных с гипертонической болезнью и синусовым ритмом сердца

Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Профессионального Образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И.Пирогова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ), г. Москва

*Uskova O.V., Sobolev K.O., Strangul A.I., Gendlin G.E., Storozhakov G.I., Anisimova A.V., Anisimov, K.V.*

## Predictors of acute cerebrovascular events in patients with essential hypertension and sinus rhythm of the heart

### Резюме

При обследовании 71 пациента с гипертонической болезнью и синусовым ритмом сердца, находившихся в остром периоде ишемического инсульта, и ретроспективном изучении выживаемости и течения артериальной гипертензии у 91 пациента в течение длительного периода наблюдения, выявлена предсказательная ценность в отношении развития сосудистых мозговых осложнений нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка и продемонстрирована стойкость указанных изменений.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, диастолическая дисфункция, ушко левого предсердия, синусовый ритм сердца.

### Summary

The predictive value of left ventricular myocardium diastolic dysfunction regarding under aspect of cerebral vascular events development and stability of this disorder was determined in examination of 71 patients with arterial hypertension and normal sinus heart rhythm, who were in acute period of ischemic stroke, and retrospective analysis of survival and arterial hypertension current in 91 patients, who were kept under observation for a long time period.

**Key words:** ischemic stroke, diastolic dysfunction, left atrial appendage, sinus heart rhythm.

### Введение

Об актуальности изучения причин и разработки алгоритмов определения предикторов развития и профилактики острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) свидетельствует непрерывный ежегодный рост числа инсультов у больных цереброваскулярной и гипертонической болезнью, несмотря на современные подходы к лечению данных заболеваний. В России ежегодно переносит инсульт 400000 человек, летальность пациентов достигает 35 - 45 % [1]. По данным руководства по предотвращению повторного инсульта у больных, перенесших ишемическое нарушение мозгового кровообращения или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), повторный ишемический инсульт составляет до 90% от всего количества ОНМК и является основной причиной смертности и длительной инвалидизации в развитых странах [2].

Основными причинами ишемических инсультов являются: 1) атеротромбоз стенки сосуда – 30-40%; 2) эмболии из камер сердца – 20-30% (кардиоэмболический инсульт); 3) резкое падение сердечного выброса и артериального давления (10-15%) на фоне стенозирующего атеросклероза церебральных и прецеребральных артерий, острая тяжелая гипоксия (гемодинамический инсульт); 4) окклюзия мелких пенетрирующих артерий глубинных отделов головного мозга, часто на фоне артериальной гипертензии (АГ), – 15-30% (лакунарные инсульты); 5) гемореологическая микроокклюзия (результат выраженных нарушений свертывающей и противосвертывающей систем) [3,4,5,6].

Кардиоэмболический инсульт при сравнении с другими видами инсульта ассоциируется с худшим прогнозом, так как обуславливает достаточно обширные площади поражения ткани мозга ввиду значимой величины

тромбозов, локализующихся в камерах сердца. К основным факторам риска этого вида ишемического инсульта относят заболевания и нарушения ритма, при которых имеются явные причины формирования тромбов в полостях сердца: фибрилляцию предсердий, ревматические клапанные пороки, дилатацию полостей различного генеза со снижением глобальной и региональной сократимости миокарда, инфекционный эндокардит, кардиомиопатии, опухоли сердца, редкие патологии (губчатый миокард, аневризмы межпредсердной перегородки). Источниками мозговой эмболии могут служить большие атеросклеротические бляшки в стенке восходящей аорты (артерио-артериальная эмболия) [4,6,7,8].

Значительно меньше известно о кардинальных предикторах инсульта у больных с гипертонической болезнью и синусовым ритмом сердца [9,10]. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), расширение или уменьшение полостей сердца, относительная недостаточность клапанного аппарата, интерстициальный фиброз приводят к формированию как систолической, так и диастолической дисфункции сердца. Роль последней в генезе развития острых мозговых событий окончательно не определена. Тем не менее, даже небольшое изменение массы левого желудочка в пределах нормальных значений может служить прогностическим признаком увеличения сердечно-сосудистого риска [11,12,13]. В литературе имеется ограниченное количество данных об эмбологенных инсультах у лиц с ХСН с сохранной и сниженной функцией ЛЖ [1,5,6,14]. Мало изучены вопросы, посвященные изменениям центральной гемодинамики, предшествующих ишемическому инсульту, и их устойчивости в отдаленном периоде ОНМК, а также механизмы появления тромботических эмболов и/или феномена спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) в камерах сердца на фоне синусового ритма у лиц без клинических симптомов сердечной недостаточности и систолической дисфункции ЛЖ.

## Материалы и методы

С целью проведения анализа внутрисердечной гемодинамики в остром и отдаленном периодах ишемического инсульта и установления взаимосвязи выраженности ремоделирования и нарушений диастолической функции сердца с локализацией и тяжестью ОНМК нами обследован 71 пациент (39 мужчин и 32 женщины) с гипертонической болезнью и синусовым ритмом, из них 36 пациентов - с локализацией ОНМК в бассейне вертебробазилярной системы и 35 человек - в бассейне правой и левой внутренней сонной артерии (20 и 15 больных соответственно). 29 пациентов обследовано повторно в отдаленном периоде заболевания. Медиана срока наблюдения составила 12 месяцев (минимальный и максимальный период - 8 и 19 месяцев соответственно). В группу сравнения включены 36 пациентов аналогичного возраста (медиана 59,0 (53,0 - 67,0) и 59 (51,0 - 67,0) лет для пациентов основной и контрольной групп) и полового состава (17 мужчин и 19 женщин) с гипертонической болезнью (ГБ) и различной степенью повышения артериального давления без острых сердечно-сосудистых событий в

анамнезе. В исследование не включались пациенты с фибрилляцией предсердий (в т.ч. с персистирующей и пароксизмальной формами), с геморрагическим инсультом, явными источниками эмболии из левых отделов сердца (миксомы, инфекционный эндокардит), выраженным атеросклерозом восходящей части грудной аорты, гемодинамически значимыми стенозами сонной артерии и ее ветвей, преходящими суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями (по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру).

Всем участникам проводили стандартное эхокардиографическое исследование на аппарате SEQUOYA - 512 (ACUSON, USA) в M- и B-режимах, диастолическая функция оценивалась при помощи режима импульсно-волнового и тканевого доплера фазовым датчиком 3,5 МГц.

Изучались показатели трансмитрального и транскуспидального диастолического потоков (ТМДП и ТТДП) - пиковые скорости в фазу быстрого наполнения ( $V_e$  и ТТДП  $V_e$  соответственно, м/с), систолы предсердий ( $V_a$  и ТТДП  $V_a$ , м/с) и их соотношение ( $V_e/V_a$  для ТМДП и ТТДП  $V_e/V_a$ ), а также потока из легочных вен - систолическая (S, м/с) и диастолическая (D, м/с) пиковые скорости наполнения левого предсердия (ЛП) и показатель их соотношения (S/D). В 4-х камерной позиции апикального доступа методом импульсно-волновой тканевой доплерографии определялись пиковые скорости движения латеральной и медиальной частей фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК) в фазу раннего диастолического движения -  $Em\ lat$  и  $Em\ med$  (м/с) соответственно, в фазу позднего диастолического движения -  $Am\ lat$  и  $Am\ med$  (м/с), а также максимальная скорость систолического движения соответствующих отделов ФКМК -  $Sm\ lat$  и  $Sm\ med$ , м/с.

Методом чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭ-ХОКГ) было обследовано по 15 больных из групп ишемического инсульта и контрольной с целью определения пиковой скорости кровотока в ушке левого предсердия и выявления возможных кардинальных источников эмболии (тромботических масс в ЛП и его ушке) у лиц основной группы.

Ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов шеи в дуплексном режиме проводилось пациентам основной группы на аппарате VIVID 3 PRO (GENERAL ELECTRIC HEALTHCARE, USA) линейным датчиком частотой 7,0 МГц для оценки состояния кровотока в общей сонной артерии и ее ветвях с целью исключения гемодинамически значимых стенозов. При компьютерной томографии головного мозга (аппарат PHILIPS Brilliance 64, Голландия) определялись размеры и локализация зон поражения.

Статистическая обработка результатов исследования включала вычисление медианы значений и интерквартильного размаха показателей в отсутствие их нормального распределения с помощью программы Statistica 6.0. Для сравнения двух независимых переменных в группах использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, нескольких независимых переменных - критерий

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей импульсно-волновой доплерографии транстрикуспидального потока и потока из легочных вен

Показатели	Основная группа, n=71	Контрольная группа, n=36	P
S (м/с)	0,54 (0,45 – 0,63)	0,57 (0,48 – 0,63)	0,61
D (м/с)	0,38 (0,34 – 0,46)	0,44 (0,37 – 0,53)	0,04
S/D (м/с)	1,36 (1,198 – 1,66)	1,28 (1,14 – 1,48)	0,11
ТТДП Ve (м/с)	0,49 (0,44 – 0,55)	0,56 (0,51 – 0,61)	<0,001
ТТДП Va (м/с)	0,45 (0,40 – 0,52)	0,43 (0,37 – 0,49)	0,18
ТТДП Ve/Va	1,105 (0,889 – 1,255)	1,302 (1,15 – 1,42)	<0,001

Здесь и далее: S и D – соответственно систолическая и диастолическая пиковые скорости наполнения ЛП. S/D – показатель их соотношения. ТТДП Ve – пиковая скорость наполнения правого желудочка (ПЖ) в ФБН. ТТДП Va – пиковая скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердий. ТТДП Ve/Va – показатель соотношения Ve и Va.

Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь переменных оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена. При сравнении параметров, полученных до и после лечения больных, использовали критерий Уилкоксона (для двух зависимых переменных) и критерий Фридмана - Кендалла (для нескольких зависимых переменных). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ параметров ремоделирования миокарда, полученных при обследовании пациентов основной и контрольной групп, выявил отсутствие достоверных отличий ИММЛЖ при имеющейся его гипертрофии и в той, и в другой группе (148,5 (131,4–176,2) г/м<sup>2</sup> и 140,3 (114,1–164,0) г/м<sup>2</sup> в группах основной и контрольной соответственно). В то же время, толщина стенок ЛЖ оказалась статистически значимо выше у больных, перенесших ишемический инсульт – ТМЖП 1,22 (1,11–1,38) против 1,14 (0,98–1,22) см, ( $p < 0,002$ ), ТЗС 1,16 (1,09–1,27) против 1,05 (1,00–1,17) см, ( $p < 0,005$ ). Остальные показатели, такие как КДОлж, КСОлж, ФВлж статистически значимых различий по группам не продемонстрировали, однако имелась тенденция к меньшему диастолическому объему ЛЖ у пациентов с инсультом (109,1 (89,5–123,6) мл и 116,7 (88,0–134,4) в первой и второй группах соответственно).

В мировой практике имеются данные о предсказательной ценности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в отношении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности при менее определенной зависимости прогноза больных гипертонической болезнью от конкретного значения массы миокарда. ГЛЖ является довольно стабильным показателем и, очевидно, отражает воздействие всех патологических процессов, происходящих в сердце и сосудах больного - атеросклероз, системное воспаление, гормональные сдвиги, генетические факторы, изменение реологических свойств крови и т.д. В то же время, хорошо известно о неодинаковом влиянии на сердечно-сосудистые осложнения и смертность вида ремоделирования левого желудочка сердца при гипертрофии послед-

него и наибольшей опасности наличия концентрической гипертрофии в отношении развития неблагоприятных исходов. Кроме того, при нормальной массе миокарда риск сердечно-сосудистых событий выше у лиц с концентрическим ремоделированием [1,6,12,13].

В опубликованных ранее результатах исследования докладывалось, что при анализе диастолической функции ЛЖ у пациентов с ОНМК выявлены изменения, соответствующие типу нарушенной релаксации и свидетельствующие о повышенной жесткости и меньшей комплаентности этой камеры – падение показателя Ve/Va до 0,75 (0,68–0,87) при сравнении с группой пациентов с гипертонической болезнью, у которых замедления расслабления не определялось (Ve/Va=1,16 (0,99–1,45),  $p < 0,001$ ) [15]. В первой группе имелось статистически значимое снижение пиковой скорости ТМДП в фазу быстрого наполнения (ФБН) ЛЖ (0,56 (0,49–0,71) м/с против 0,77 (0,71–0,82) м/с у пациентов контрольной группы,  $p < 0,001$ ), сочетающееся с достоверным ростом пиковой скорости наполнения во время систолы предсердий - 0,76 (0,65–0,84) м/с против 0,65 (0,53–0,81) м/с,  $p = 0,022$ . Снижение скорости диастолического потока крови из легочных вен в группе осложненного течения гипертонической болезни также свидетельствует о диастолической дисфункции ЛЖ (таблица 1). Кроме того, у пациентов основной группы имеется статистически значимое снижение скоростных показателей движения медиальной (0,10 (0,08–0,12) м/с против 0,12 (0,11–0,13) м/с,  $p < 0,001$ ) и латеральной (0,12 (0,10–0,15) м/с против 0,14 (0,12–0,17) м/с,  $p = 0,016$ ) стенок левого желудочка в диастолу – пиковой скорости Em. Показатели систолической функции оказались сохранными – максимальные скорости систолического движения медиальной (0,115 (0,099–0,13) м/с и 0,107 (0,09–0,12) м/с) и латеральной (0,129 (0,11–0,16) м/с и 0,112 (0,10–0,15) м/с) частей ФКМК (Sm med и Sm lat) достоверно не отличались в двух группах при имеющейся тенденции к более низким значениям систолических скоростей движения у пациентов без инсульта в анамнезе.

Показатель пиковой скорости транстрикуспидального потока в фазу быстрого наполнения и его отноше-

ние к скоростному диастолическому параметру систолы предсердий статистически значимо снижаются в основной группе больных, отражая комбинированное нарушение диастолического наполнения и левых и правых отделов сердца в остром периоде ишемического инсульта.

Для изучения диастолической функции в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии миокарда ЛЖ всех пациентов, вошедших в исследование, в зависимости от показателя ИММЛЖ мы разделили на две подгруппы. В 1-ую вошли пациенты (мужчины и женщины), имеющие гипертрофию ЛЖ (ИММЛЖ >125 г/м<sup>2</sup> для мужчин, > 110 г/м<sup>2</sup> для женщин), из них – 61 человек с ОНМК, 29 человек из группы контроля. 2-ая подгруппа состояла из пациентов, чей ИММЛЖ не превышал указанную верхнюю границу нормы для мужчин и женщин. Эта подгруппа состояла из 10 пациентов, перенесших ОНМК, и 7 человек контрольной группы. Отношение пиковых скоростей  $V_e/V_a$  было статистически значимо ниже у лиц, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с пациентами контрольной группы вне зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии ЛЖ (таблица 2). Показатель соотношения пиковых скоростей в различные фазы диастолического наполнения также был меньше единицы у больных, находящихся в остром периоде инсульта.

У пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ снижение показателя соотношения скоростей наполнения произошло за счет выраженного снижения пиковой скорости в фазу быстрого наполнения в группе ОНМК (0,58 (0,49–0,71) м/с против 0,84 (0,71 – 0,99) м/с у лиц с артериальной гипертензией и ГЛЖ,  $p=0,001$ ) при практически одинаковых значениях скоростей наполнения ЛЖ в фазу систолы предсердий в основной и контрольной группах (0,77 (0,65 – 0,84) м/с и 0,75 (0,53 – 0,84) м/с соответственно,  $p=0,044$ ).

При сравнении показателей отношения пиков раннего и позднего диастолического движения ФКМК  $E_p/Am$  med в подгруппе с гипертрофией миокарда ЛЖ выявлено значительное, статистически значимое снижение данного показателя у больных с инсультом по сравнению с пациентами контрольной группы (таблица 3), что, под-

тверждает имеющиеся нарушения функции диастолического расслабления миокарда. Следует добавить, что показатель  $E_p/Am$  med также снижен и в подгруппе пациентов с ОНМК, не имеющих признаков гипертрофии ЛЖ.

Таким образом, больные с ишемическим инсультом демонстрировали снижение диастолической функции миокарда вне зависимости наличия или отсутствия гипертрофии ЛЖ, в то время как медиана показателя отношения скоростных параметров наполнения и движения стенок ЛЖ превышала единицу у пациентов с ГБ, не осложненной развитием ОНМК, даже при условии наличия поражения органов-мишеней – гипертрофии миокарда.

Показатели, характеризующие податливость левого и правого желудочков, ухудшаются с увеличением возраста пациентов. Нарушение наполнения, отражающееся в статистически значимом снижении пика  $V_e$  трансмитрального (0,576 (0,490 – 0,730) м/с против 0,80 (0,727 – 0,929) м/с,  $p<0,001$ , отношения  $V_e/V_a$  трансмитрального (0,757 (0,656 – 0,857) м/с против 1,185 (1,070 – 1,448) м/с,  $p<0,001$ ) и транстрикуспидального (0,497 (0,446 – 0,549) м/с против 0,549 (0,487 – 0,579) м/с,  $p=0,04$ ) диастолических потоков и росте пика  $V_a$  ТМДП, было более выражено в группе больных с ишемическим инсультом старше 56 лет. Указанные различия параметров наполнения (диастолическая дисфункция у лиц с ОНМК) сохранялись и в младшей возрастной группе, но в отличие от больных, принадлежавших к возрасту старше 56 лет, имели меньшую статистическую разницу между пациентами, перенесшими инсульт и лицами контрольной группы - для  $V_e$  ТМДП 0,541 (0,482 – 0,694) м/с и 0,771 (0,605 – 0,821) м/с,  $p=0,02$ , для  $V_a$  ТМДП 0,695 (0,605 – 0,830) м/с и 0,612 (0,473 – 0,669) м/с  $p=0,02$ , для  $V_e/V_a$  ТМДП 0,764 (0,684 – 0,899) и 1,204 (1,049 – 1,545) м/с  $p<0,001$ . Эти данные свидетельствуют об одностороннем ухудшении наполнения ЛЖ даже в отсутствии статистически значимых различий ЭХОКГ критериев гипертрофии ЛЖ у более молодых пациентов основной и контрольной групп. Следует добавить, что у пациентов старшей возрастной группы в подгруппе больных с ОНМК статистически значимо увеличивались показатели, характеризующие выраженность

Таблица 2. Сравнение отношения  $V_e/V_a$  у пациентов с гипертрофией и без гипертрофии миокарда ЛЖ.

Подгруппы	Основная группа, n=71	Контрольная группа, n=36	P
С гипертрофией	0,758 (0,656 – 0,871), n=61	1,218 (1,098 – 1,448), n=29	<0,001
Без гипертрофии	0,753 (0,705 – 0,770), n=10	1,070 (0,854 – 1,474), n=7	0,002

Таблица 3. Сравнение показателя отношения  $E_p/Am$  med в зависимости от наличия гипертрофии ЛЖ у пациентов с ОНМК и контрольной группы.

Подгруппы	Основная группа, n=71	Контрольная группа, n=36	P
С гипертрофией	0,86 (0,70 – 1,04), n=61	1,00 (0,820 – 1,30), n=29	0,004
Без гипертрофии	0,695 (0,60 – 0,86), n=10	1,00 (0,76 – 1,34), n=7	0,02

гипертрофии ЛЖ (показатель ТМЖП 1,22 (1,12 – 1,35) против 1,16 (0,98 – 1,27),  $p=0,045$  и показатель ТЗСЛЖ 1,19 (1,11 – 1,27) против 1,14 (0,94 – 1,17),  $p=0,015$ ) по сравнению с лицами группы контроля, тогда как в значениях показателей ремоделирования и сократительной функции ЛЖ различий выявлено не было.

В группе лиц старше 56 лет с ишемическим инсультом также выявлены нарушения диастолического движения латеральной (статистически значимое снижение  $E_m \text{ lat}$  0,114 (0,094 – 0,137) против 0,146 (0,121 – 0,164) м/с,  $p=0,001$  и  $E_m/Am \text{ lat}$  0,790 (0,630 – 0,960) против 1,00 (0,90 – 1,30) м/с,  $p<0,001$  у лиц контрольной группы) и медиальной (0,098 (0,084 – 0,119) м/с и 0,120 (0,102 – 0,134) м/с,  $p=0,006$  для различий  $E_m \text{ med}$ ) стенок ЛЖ, которые оказались чувствительными и специфичными маркерами диастолической дисфункции у этой возрастной категории больных.

С целью оценки показателей ремоделирования миокарда и его диастолической функции в связи с той или иной локализацией инсульта основная группа больных была разбита нами на две подгруппы – пациенты, перенесшие ОНМК в бассейне вертебро-базиллярной системы (36 человек) и лица с ишемическим инсультом в каротидном бассейне (35 человек). Не было выявлено различий в толщине МЖП, задней стенки (ЗС) ЛЖ, показателях его наполнения  $V_e$ ,  $V_e/V_a$  и тканевой доплерографического исследования в полученных группах больных. Тем не менее, описанные параметры у пациентов с той, и с другой локализацией инсульта высоко статистически значимо отличались от таковых в группе сравнения: ТМЖП у пациентов с инсультом в бассейне ВБС равно 1,16 (1,11 – 1,37) см, в группе больных с инсультом в бассейне сонной артерии (СА) - 1,22 (1,13 – 1,37) см и 1,14 (0,98 – 1,22) см у пациентов с гипертонической болезнью,  $R_{KW}=0,01$ ; Тзслж - 1,16 (1,05 – 1,25) см, 1,18 (1,11 – 1,27) см и 1,05 (1,00 – 1,17) см,  $R_{KW}=0,02$  соответственно в изучаемых группах больных; показатель  $V_e$  - 0,59 (0,49-0,73) м/с, 0,54 (0,49-0,65) м/с и 0,77 (0,71-0,82) м/с соответственно,  $R_{KW}=0,001$ ; показатель  $V_e/V_a$  равен 0,81 (0,71-0,88), 0,72 (0,67-0,84) и 1,16 (0,99-1,45) у пациентов двух групп ишемического инсульта и контрольной,  $R_{KW}=0,001$ . Показатель тканевой доплерографии  $E_{med}$ , отражающий скорость движения медиальной стенки ФКМК в раннюю диастолу, высоко статистически значимо различался у боль-

ных, перенесших инсульт, вне зависимости от его локализации и пациентов с артериальной гипертензией. Значения показателя оказались равными 0,098 (0,088-0,119) м/с у больных с ОНМК в ВБС, 0,107 (0,08-0,12) м/с у больных с ОНМК в бассейне СА и 0,12 (0,11-0,13) м/с в группе сравнения.

Таким образом, показатели ремоделирования и состояния диастолической функции не связаны с зоной локализации инсульта, но достоверно отличаются от показателей больных с неосложненным ОНМК течением заболевания. У первых имеет место более выраженная гипертрофия ЛЖ (статистически значимое превалирование толщин МЖП и ЗС) и свидетельства нарушения его наполнения (снижение  $V_e$ ,  $V_e/V_a$ ) и активного расслабления в диастолу (меньшая пиковая скорость  $E_m \text{ med}$ ).

Учитывая неоднородность состава больных по клиническому течению болезни и возможные связанные с этим различия ЭХОКГ параметров, последние проанализированы у больных с легким течением инсульта, быстрым восстановлением неврологических функций и пациентов с выраженным неврологическим дефицитом, очаговыми расстройствами (нарушениями моторики и чувствительности), длительным постельным режимом. Оказалось, что нарушение диастолической функции ЛЖ, выявленное при изучении спектра ТМДП (показатели  $V_e/V_a$  и  $V_e$ ) и показателей тканевой доплерографии, было более выражено у пациентов второй подгруппы. Тем не менее, эти различия не достигли степени статистической значимости. Отношение  $V_e/V_a$  и показатель трансмитрального потока в фазу быстрого наполнения высоко статистически значимо (при использовании критерия Краскела-Уоллиса) отличались у пациентов 1-ой и 2-ой подгрупп, составленных соответственно тяжести патологии, от такового группы сравнения (лица с артериальной гипертензией без ОНМК),  $P_{MW}=0,001$ .

Таблица 4 демонстрирует, что показатель  $V_e$  снижался пропорционально тяжести клинического течения инсульта, что подтверждает более выраженное нарушение диастолической функции, а именно первой фазы диастолы, у пациентов с более тяжелым течением ОНМК.

Увеличение интереса к факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе инсультов, сопровождается распространением методов инструментальной диагностики, которые могли бы с мак-

**Таблица 4. Сравнение показателя пиковой скорости трансмитрального диастолического потока в фазу быстрого наполнения в трех группах пациентов**

Группы	Показатель $V_e$ , м/с
Контрольная группа	0,78 (0,70 – 0,92)
Группа 1	0,62 (0,51 – 0,76)
Группа 2	0,54 (0,48 – 0,62)
$R_{KW}<0,001$	$P_{MW} (0-1)<0,001$ , $P_{MW} (0-2)<0,001$ , $P_{MW} (1-2)=0,044$

*1-я группа – пациенты с легким течением инсульта, 2-я группа – пациенты с тяжелым течением инсульта, 0-1 – различия для групп контроля и 1, 0-2 – различия для групп контроля и 2, 1-2 – различия для групп 1 и 2*

симальной точностью и достоверностью определять варианты строения межпредсердной перегородки, наличие тромбов и феномена спонтанного эхоконтрастирования в полостях сердца, а также строение и функцию ушка ЛП, нарушение которой может predispose к локальному тромбообразованию и системным эмболиям. Дилатация ЛП, являющаяся следствием различных причин, в том числе диастолической дисфункции ЛЖ и увеличения давления наполнения камер сердца, сопровождается повреждением функции ушка повышенным внутрисердечным стрессом. Поэтому, применению чреспищеводного эхокардиографического исследования в неврологической практике у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и синусовым ритмом сердца уделяется особое внимание последние несколько лет. При оценке скоростей сокращения и наполнения ушка, показателя скорости раннего диастолического потока (приобретающего значение при дисфункции ушка) целесообразно установление контрольного объема импульсно-волнового доплера в месте наилучшей визуализации потока (при цветовом доплеровском картировании - ЦДК), соответствующему проксимальной трети ушка. Проведенные исследования демонстрируют существование отрицательной корреляционной связи между скоростями сокращения ушка и скоростью А волны (систола ЛП) ТМДП, увеличение которой при диастолической дисфункции пропорционально снижению сократимости ушка. Кроме того, имеется положительная корреляционная связь скорости раннего диастолического выброса ушка ЛП и скорости Е волны ТМДП и скоростей потока из легочных вен, прогрессивно снижающихся с возрастом по причине замедления расслабления ЛЖ [16,17,18]. В исследовании Tabata и др. выявлена обратная корреляция между скоростью сокращения ушка и средним давлением заклинивания легочной артерии. Лечение сердечной недостаточности, сопровождающееся снижением давления наполнения ЛП, улучшает функцию ушка ЛП [18,19].

При проведении ЧПЭХОКГ у 15 пациентов основной группы было выявлено статистически значимое (практически двукратное) снижение пиковой скорости кровотока в ушке ЛП по сравнению с лицами контрольной группы (15 человек) - 0,29 (0,25-0,34) м/с против 0,56 (0,41-0,61) м/с,  $p=0,002$ . При изучении данных 30 больных выявлена ее достоверная корреляция с пиковой скоростью трансмитрального кровотока в раннюю диастолу ( $r=0,62$ ,  $p<0,001$ ), отношением последней к скорости кровотока в систолу предсердий ( $r=0,53$ ,  $p=0,004$ ), скоростями раннего диастолического движения латеральной и медиальной частей фиброзного кольца МК ( $r=0,38$ ,  $p=0,053$  и  $r=0,56$ ,  $p=0,002$  соответственно) [15]. Подобная взаимосвязь может объяснять возникновение дисфункции ушка ЛП у пациентов с гипертонической болезнью, синусовым ритмом и нарушением диастолического наполнения ЛЖ, а также замедление кровотока в нем, возникновение феномена спонтанного эхоконтрастирования с склонностью к образованию тромбов и мелких агрегатов форменных элементов, способных играть роль эмболов в генезе ишемического инсульта.

Стойкость изменения объема различных компонентов миокарда – кардиомиоцитов, коллагена, сосудов внеклеточного пространства, а также процентное соотношение структурных элементов друг к другу под влиянием острого и хронического стресса исследовано в эксперименте. Продемонстрирована стабильность уменьшения внеклеточного пространства левого желудочка даже после однократного введения катехоламинов в дозах, не вызывающих некроз кардиомиоцитов. Подобное ремоделирование приводило к нарушению и длительному сохранению систолической и диастолической дисфункции, а также риску развития аритмии. Регулярное введение адреналина и дофамина (воздействие хронического стресса) приводит к противоположному изменению соотношения структур миокарда – увеличению внеклеточного пространства и снижению плотности сосудов, что находило отражение в большей выраженности и стойкости ухудшения функции правого желудочка [20]. Исследователями продемонстрирована стойкость подобных изменений, сохраняющихся у экспериментальных животных до года.

При повторном осмотре 29 пациентов основной группы через 12 месяцев от начала исследования (медиана срока наблюдения) с целью установления первичности ухудшения внутрисердечной гемодинамики или влияния на нее стресса при развитии острого мозгового сосудистого события нами не было выявлено статистически значимой динамики изначально измененных параметров импульсно-волновой и тканевой доплерографии, что свидетельствует о стойком поражении диастолической функции ЛЖ. Показатели ремоделирования, отражающие размеры и объемы ЛЖ, толщину МЖП и задней стенки, систолическую функцию, также не претерпели значимых изменений с течением времени (за период от 8 до 19 месяцев). Чтобы исключить возможность разнонаправленной динамики исследуемых параметров и ее влияние на отсутствие статистически значимых различий характеристик острого и отдаленного периодов ишемического инсульта, изменение скорости трансмитрального потока в период быстрого наполнения ЛЖ изучена у каждого из 29 пациентов. Положительные сдвиги величины показателя пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Ve) демонстрировали только 4 проспективно обследованных больных (13,8%). У 25 больных изменений этого и других показателей не произошло, несмотря на лечение артериальной гипертензии. При проведении сравнительного анализа ЭХОКГ показателей, в том числе импульсно-волновой и тканевой доплерографии, этих 4-х пациентов с аналогичными параметрами остальных больных статистической значимой разницы выявлено не было.

С целью определения значимости диастолической дисфункции ЛЖ у больных с синусовым ритмом сердца в возникновении ишемического ОНМК было проведено ретроспективное исследование свободы от фатального и нефатального инсульта в зависимости от показателей трансмитрального потока и гипертрофии ЛЖ с участием 91 пациентов с артериальной гипертензией и периодом наблюдения от 3 до 10 лет. Результаты исследования выя-

вили, что выраженность гипертрофии ЛЖ, а именно толщина задней стенки ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ (соотнесенный с площадью поверхности тела и с ростом) у пациентов, перенесших ОНМК или умерших за период наблюдения (12 человек), статистически значимо превышали подобные параметры пациентов с неосложненным течением гипертонической болезни (79 человек): ТЗС (см) 1,20 (1,08 – 1,35) см против 1,07 (0,97 – 1,21) см,  $p=0,05$ ; ИММЛЖ (г/м<sup>2</sup>) 175,6 (134,3 – 211,9) против 133,4 (116,7 – 148,9),  $p=0,02$ ; ИММЛЖ (г/см) 1,48 (1,29 – 1,75) против 1,94 (1,55 – 2,52),  $p=0,02$  соответственно). Статистически значимые различия также получены в величинах показателя  $Ve/Va$  (0,74 (0,69 – 1,06) м/с и 0,996 (0,828 – 1,149) м/с,  $p=0,03$  в первой и второй группах). С помощью построения кривых Каплана-Мейера (с использованием данных о выживаемости и развития осложнений артериальной гипертензии у 88 человек группы ретроспективного анализа) определена предсказательная ценность величины скорости ТМДП в фазу быстрого наполнения ( $Ve$ ), не превышающей 0,61 м/с, в отношении прогноза комбинации сосудистых мозговых событий и смерти больных ( $pLR=0,048$ ). При разделении пациентов на группы в зависимости от скоростного параметра раннего наполнения ЛЖ  $Ve$  ( $> 0,61$  м/с и  $< 0,61$  м/с) кумулятивные кривые, отражающие развитие комбинированной точки осложнений и смерти, расходились статистически значимо на протяжении длительного периода наблюдения, равного 8,3 года (рисунок 1).

Группа 1 – больные с показателем  $Ve > 0,61$  м/с,  $n=75$ , из них 8 (10,7%) пациентов с комбинированной точкой ОНМК + ТИА + смерть. Группа 2 – больные с показателем  $Ve < 0,61$  м/с,  $n=13$ , из них 4 (30,8%) пациента с комбинированной точкой ОНМК + ТИА + смерть. LR – логарифмический критерий. ТИА – транзиторная ишемическая атака.

## Выводы

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало наличие признаков диастолической дисфунк-

ции обоих желудочков сердца у пациентов, обследованных в остром периоде ишемического инсульта, по данным импульсно-волновой и тканевой доплерографии, соответствующих типу нарушенной релаксации миокарда – снижение пиковой скорости трансмитрального потока в фазу раннего наполнения ЛЖ и увеличение ее в фазу предсердной систолы со снижением показателя  $Ve/Va$ , снижение транстрикуспидальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения и отношения ТГДП  $Ve/Va$ , а также падение скоростей раннего диастолического движения медиальной и латеральной частей фиброзного кольца МК. Дисфункцию ушка ЛП отражало практически двукратное уменьшение скорости кровотока в нем у пациентов с осложненным течением ГБ. Пациенты с ОНМК одновременно демонстрировали большую степень гипертрофии стенок ЛЖ при отсутствии статистически значимых различий его ИММ в сравнении с пациентами контрольной группы, страдающих гипертонической болезнью без анамнеза сосудистых мозговых катастроф. Выявленность диастолической дисфункции прямо пропорционально соотносилась с тяжестью клинического течения ОНМК, имела стойкий характер на протяжении года наблюдения и, вероятно, существовала до развития ишемического инсульта. Ретроспективный анализ подтвердил прогностическую значимость маркера диастолической дисфункции – снижения пика  $Ve$  ТМДП в развитии мозговых сосудистых осложнений и смерти от них (комбинация фатальный и нефатальный ишемический инсульт + ТИА) у больных с гипертонической болезнью и синусовым ритмом на ЭКГ. ■

*Ускова О.В., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Государственное Бюджетно-Образовательное Учреждение Высшего Профессионального Образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И.Пирогова Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию»; Соболев К.О., старший лаборант кафедры госпи-*

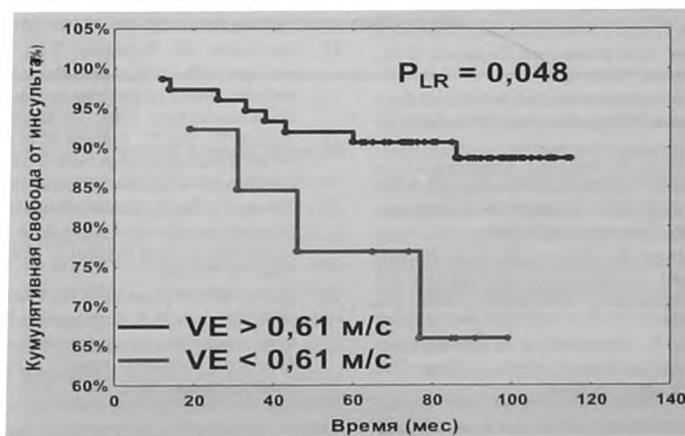


Рисунок 1. Кумулятивная свобода от инсульта в зависимости от величины пиковой скорости трансмитрального диастолического потока в фазу быстрого наполнения

тальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России РФ; Странгуль А.И., старший лаборант кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России РФ; Гендлин Г.Е., доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России РФ; Сторожаков Г.И., академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России РФ; Анисимова А.В., д.м.н., главный научный сотрудник кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России РФ, зав.

кафедрой – академик РАМН, д.м.н., профессор Гусев Е.И.; Автор, ответственный за переписку: Ускова Оксана Васильевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Государственное Бюджетно-Образовательное Учреждение Высшего Профессионального Образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И.Пирогова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, на базе Государственное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 12», 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26. Рабочий телефон 84953227158. E-mail: uskovaova@mail.ru. Моб. тел. для внутреннего пользования работниками редакции 89161420980.

## Литература:

1. Виноградова Т.Е. и др. Эпидемиология и хирургическая профилактика ишемического инсульта в крупных городах Сибири и Дальнего Востока. // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии Медицинских Наук: ежеквартальный научно-теоретический журнал, 2006, № 2, с. 139-146.
2. Sacco R.L., Adams R., Albers M.J. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. // Stroke 2006;37:577.
3. Покровский А.В., Кунцевич Г.И., Белоярцев Д.Ф. и др. Сравнительный анализ отдаленных результатов каротидной эндартэктомии в зависимости от методики операции. // Ангиология и сосудистая хирургия, 2005, том 11, № 1, с. 93-101.
4. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патолого-анатомического диагнозов. Справочник. // Медицинское информационное агентство. Москва, 2008, с. 420.
5. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: достижения и нерешенные вопросы. // Кардионеврология. Труды I Национального Конгресса "Кардионеврология". Под редакцией Пирадова М.А., Фонякина А.В. Москва, 2008, с. 7-10.
6. Практическая кардионеврология. Под редакцией Суслиной З.А. и Фонякина А.В. // Москва, ИМА-ПРЕСС, 2010, с. 304.
7. Maltagliati A., Pepi M. Isolated noncompaction of the myocardium: multiplane transesophageal echocardiography diagnosis in an adult. // J. Amer. Soc. Echocardiogr., 2000, Vol. 13, p. 1047-1049.
8. Murphy R.T., Thaman R., Blanes J.G. et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. // Eur. Heart J., 2005, Vol. 26., № 2, p. 187-192.
9. Ritter M., Oechslin E., Sutsch G. et al. Isolated non-compaction of the myocardium in adults. // Mayo Clin. Proc., 1997, Vol. 72, № 1, p. 26-31.
10. Tavazzi L. Is ACE involved in ventricular remodeling? The clinical experience. // Dialogues in Cardiovascular Medicine, 1999, Vol. 4, № 1, p. 26-32.
11. Black I.W., Hopkins A.P., Lee L.C., Walsh W.F. Left atrial spontaneous echo contrast: A clinical and echocardiographic analysis // J. Am. Coll. Cardiol., 1991, Vol. 18, p. 398-404.
12. Cassale P.B., Devereux R.B., Milner M. et al. Value of ecocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. // Ann Intern Med 1986; № 105, p. 173-178.
13. Left Ventricular Hypertrophy. Edited by Desmond J. Sheridan. // Churchill Communications Europe Ltd, 1998. First edition. P. 209.
14. Онищенко Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. // Санкт-Петербург, 2005.
15. Соболев К.О., Странгуль А.И., Соломонова Л.Н., Анисимова А.В., Анисимов К.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Диагностика источников кардиоцеребральной эмболии у пациентов с ишемическим инсультом и синусовым ритмом сердца. // Нейродиагностика и высокие биомедицинские технологии, 2010, № 4, с. 66-72.
16. Yoram Agmon, Bijoy K. Khandheria, Federico Gentile, James B. Seward. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. // J Am Coll Cardiol, 1999; 34: 1867-1877.
17. Kamalesh M., Copeland T.B., Sawada S. Severely reduced left atrial appendage function: a cause of embolic stroke in patients in sinus rhythm? // J Am Soc Echocardiogr. 1998; 11: 902-904.
18. Tabata T., Oki T., Fukuda N. et al. Influence of aging on left atrial appendage flow velocity patterns in normal subjects. // J Am Soc Echocardiogr., 1996; 9: 274-280.
19. Tabata T., Oki T., Fukuda N. et al. Influence of left atrial pressure on left atrial appendage flow velocity patterns in patients in sinus rhythm. // J Am Soc Echocardiogr., 1996; 9: 857-864.
20. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Губская П.М., Копина М.Н. Влияние однократного и длительного введения катехоламинов на жидкостные пространства миокарда крыс. // Российский Медицинский Журнал, 2011, № 2, с. 23-27.